





دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده دندانپزشکی

پایان نامه جهت دریافت دکترای دندانپزشکی

عنوان :

بررسی شیوع تظاهرات دهانی در بیماران واجد کلیه پیوندی قبل از
عمل و ۴ ماه بعد از عمل شیراز ۱۳۸۶

استاد راهنما :

سرکار خانم دکتر گیتا رضوانی
جناب آقای دکتر مهدی داورمنش

استاد مشاور :

جناب آقای دکتر محمد رضا آذر

۱۳۸۹/۹/۱۴

تسبیح

نگارش :

راضیه صداقت

به نام خدا

«ارزیابی پایان نامه»

پایان نامه شماره:

۱۲۴۳

عنوان:

**بررسی شیوع تظاهرات دهانی در بیماران واجد کلیه پیوندی قبل از
عمل و ۴ ماه بعد از عمل شیراز ۱۳۸۶**

توسط خانم راضیه صداقت در تاریخ ۸۹/۴/۲۳ در کمیته بررسی پایان نامه مطرح و با

نمره.....۱۹.۸ و درجه.....~~بسیار~~..... به تصویب رسید.

استاد راهنما: سرکار خانم دکتر گیتار ضوانی

جناب آقای دکتر مهدی داورمنش

استاد مشاور: جناب آقای دکتر محمد رضا آذر

اسامی هیات داوران:

۱- سرکار خانم دکتر زهره جعفری

۲- سرکار خانم دکتر آزاده اندیشه تدبیر

۳- جناب آقای دکتر سهیل پردیس

تقدیم به پدر و مادر و مادر بزرگ عزیزم:

که شمع وجودشان همواره

روشنگر راه زندگیم است

تقدیم به خواهر عزیزم:

که وجودش شادی بخش زندگیم است

با تشکر از اساتید عزیزم ،

سرکار خانم دکتر گیتا رضوانی

جناب آقای دکتر مهدی داور منش

جناب آقای دکتر محمد رضا آذر

که صبورانه و دلسوزانه یاریم کردند.

فهرست مطالب:

صفحه

عنوان

بخش اول

کلیات و بیان مسئله

- ۱.....مقدمه
- ۳..... • بیماری های شایع در بیماران دریافت کننده پیوند
- ۳..... ۱- هایپرپلازی لته ناشی از مصرف دارو
- ۴..... نمای کلینیکی هایپرپلازی لته
- ۵..... خصوصیات هیستولوژیکی هایپرپلازی لته
- ۶..... درمان و پروگنوز
- ۷..... ۲- کاندیدیزیس دهانی
- ۹..... انواع کاندیدا
- ۹..... کاندیدیازیس غشا کاذب
- ۹..... کاندیدیازیس اریتماتوز
- ۱۰..... کاندیدیازیس حاد اتروفی شونده
- ۱۰..... کاندیدیازیس مزمن چند کانونی
- ۱۱..... التهاب گوشه لب
- ۱۱..... دنچراستوماتیت
- ۱۲..... کاندیدیازیس مزمن و ندولار
- ۱۲..... یافته های آزمایشگاهی و تشخیصی
- ۱۴..... درمان کاندیدیازیس دهانی

۳- لکوپلاکمای موداردهانی..... ۱۷

یافته های کلینیکی..... ۱۷

هیستوپاتولوژی..... ۱۸

درمان..... ۱۹

• داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی..... ۲۰

۱- سیکلوسپورین A..... ۲۰

۲- تاکرو لیموس..... ۲۱

۳- سیرولیموس..... ۲۲

۴- ازوتیوپرین..... ۲۲

۵- سل سپت..... ۲۳

۶- کورتیکواستروئید..... ۲۳

بخش دوم

پیشینه تحقیق و مروری بر مقالات..... ۲۵

مواد و روشها..... ۳۰

نتایج..... ۳۲

بحث..... ۳۸

نتیجه گیری و پیشنهادات..... ۴۴

منابع..... ۴۵

فهرست شکل ها:

- شکل ۱. هایپر پلازی لثه در اثر مصرف داروی سیکلوسپورین ۴
- شکل ۲. کاندیدیازیس دهانی ۷
- شکل ۳. کاندیدیازیس اریتماتوز ۱۰
- شکل ۴. التهاب گوشه لب ۱۱
- شکل ۵. دنچراستوماتیت ۱۱
- شکل ۶. رنگ آمیزی PAS قارچ کاندیدا ۱۳
- شکل ۷. لکوپلاکیای موداردهانی در حاشیه های طرفی زبان ۱۷
- شکل ۸. فرمول شیمیایی داروی سیکلوسپورین ۲۰
- شکل ۹. فرمول شیمیایی داروی تاکرولیموس ۲۲

فهرست جداول:

- جدول شماره ۱. عوامل ضدقارچی موثر در درمان کاندیدیازیس دهانی ۱۶
- جدول ۲. عوارض جانبی کورتیکواستروئیدها ۲۴
- جدول ۳. مقایسه شیوع ضایعات قبل و بعد از عمل ۳۳
- جدول ۴. مقایسه ارتباط سن بیماران و شیوع ضایعات بعد از عمل در بیماران دریافت کننده پیوند ۳۳
- جدول ۵. مقایسه شیوع ضایعات در بیماران زیر ۴۰ سال و بالای ۴۰ سال در بیماران دریافت کننده پیوند ۳۴
- جدول ۶. مقایسه جنسیت بیماران و شیوع ضایعات در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه ۴ ماه بعد از عمل ۳۵
- جدول ۷. رابطه جنسیت با تعداد ضایعات دهانی مشاهده شده در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه ۴ ماه بعد از عمل پیوند ۳۶
- جدول ۸. مقایسه مدت دیالیز و شیوع ضایعات در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه ۴ ماه بعد از عمل ۳۷

چکیده

هدف: پیوند کلیه به عنوان بهترین درمان انتخابی در بیماران در مرحله آخر نارسایی کلیه می باشد. مشکلات متفاوتی در این بیماران در نتیجه تاثیر مستقیم مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی دیده می شود. در این مطالعه شیوع ضایعات قبل از عمل پیوند و بعد از آن بررسی شد.

مواد و روش ها: نوع مطالعه پی گیری - آینده نگر. پنجاه و نه بیمار دریافت کننده پیوند در بخش پیوند بیمارستان نمازی ، قبل از و ۴ ماه بعد از عمل معاینه شدند. اطلاعات شامل سن و جنس سابقه مصرف دارو مدت زمان دیالیز ، سیگار ، و نوع داروی مصرفی و دوز آن جمع اوری شد. با استفاده از سیستم آماری Version 11.5 spss و تست آماری chi-square اطلاعات بدست آمده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: در معاینات قبل از پیوند دو مورد ضایعه غیر اختصاصی (۳/۴٪) (توضیح در متن) و دو مورد

لوکودما (۳/۴٪) دیده شد و در معاینات بعد از پیوند، ۶ مورد ضایعه غیر اختصاصی (۱۰/۲٪) ، ۱۰

موردهای پیرپلازی لته (۱۷٪) . ۵ مورد کاندیدای اریتماتوز (۸/۵٪) ، ۴ مورد لکوپلاکیا موداردهانی (۶/۸٪) و ۱۵ مورد

لوکودما (۲۵/۵٪) دیده شد .

بحث و نتیجه گیری: در این تحقیق شیوع ضایعات بعد از عمل پیوند افزایش یافت. ولی شیوع ضایعات در مطالعه حاضر کمتر از سایر مطالعات انجام شده در این زمینه می باشد که می تواند به علت تفاوت در فرمولاسیون داروی ساخته شده در کشور و نمونه مشابه خارجی، با تفاوت در نژاد ایرانی با سایر نژادها و تفاوت در حجم نمونه باشد. بر اساس نتایج بدست آمده بیماران دریافت کننده پیوند باید تحت معاینات روتین و منظم دندان پزشکی قرار گرفته و هر گونه ضایعه ایجاد شده تحت پیگیری و درمان قرار بگیرد.

واژگان اصلی:

پیوند کلیه ، داروهای سرکوب کننده ایمنی ، هایپرپلازی لته ، کاندیدا اریتماتوز ، لوکو پلاکیا موداردهانی.

بخش اول

کلیات و بیان

مساله



مقدمه :

پیوند کلیه یکی از موثرترین روش‌ها برای درمان بیماران مبتلا به ESRD (مراحل انتهایی بیماری‌های کلیوی) است و باعث نجات جان بیماران و افزایش طول عمر ایشان است.^(۱) در طول چند دهه اخیر، پیشرفتی واضح در مورد پیوند و بقا بیماران دریافت‌کننده پیوند، بعد از پیوند بدست آمده است که این دستاورد ناشی از پیشرفت در مورد شیوه‌های جراحی و تکنیک‌های تطابق و دارو درمانی بر ضد رد پیوند است.^(۲و۳) ولی از سوی دیگر این شیوه همراه با عوارض بسیاری از جمله رد پیوند و عوارض ناشی از داروهای مورد استفاده در این بیماران و تضعیف سیستم ایمنی ناشی از مصرف داروها می‌باشد. به علت تضعیف سیستم ایمنی این بیماران عوامل فرصت‌طلب مانند ویروس‌ها، باکتری‌ها و قارچ‌ها، فرصت‌فعال شدن و تکثیر می‌یابند و همچنین عوارض بسیاری در نقاط مختلف بدن مانند تومورهای سالیید، بدخیمی‌های خونی، اختلالات لنفوپرولیفریتو بعد از پیوند، تغییرات مخاط سطحی دهان و تغییرات غدد بزاقی ماژور و ماینور دیده می‌شود.^(۴و۵)

علاوه بر عوارض سیستمیک ناشی از استفاده از این داروها، این بیماران دچار مشکلات دهانی و دندانی می‌شوند که به طور مستقیم نتیجه استفاده از این داروها است.^(۶و۷و۸)

یک دندانپزشک با تشخیص به موقع و زود هنگام این عوارض می‌تواند نقش موثری در درمان موفق ضایعات، بهبود پیش‌آگهی، افزایش طول عمر و بهبود کیفیت عمر این بیماران را داشته باشد. بنابراین لزوم بررسی و شناسایی این تظاهرات و نیز میزان بروز آنها در بیماران دریافت‌کننده پیوند ضروری به نظر می‌رسد. از جمله مشکلات ایجاد شده در این بیماران که در این پایان‌نامه شیوع آنان بررسی شده است می‌توان به هایپرپلازی لثه و کاندیدا و لکوپلاکیای مودار دهانی اشاره کرد که شرح آن در ادامه خواهد آمد.

مقدمه :

➤ تظاهرات شایع مخاط دهان در بیماران دریافت کننده پیوند

➤ هایپرپلازی لته ناشی از مصرف دارو :

رشد غیر طبیعی لته، در اثر استفاده از داروها به صورت سیستمیک اتفاق می افتد.^(۹) البته این اسم یک اسم بی‌مسما است. چون نه در سلول های اپتلیوم و نه در سلول های بافت همبندی هایپرپلازی یا هایپرتروفی دیده نمی شود. افزایش حجم لته به طور عمده به علت افزایش کلاژن اتفاق می افتد^(۱۰). به همین دلیل بعضی از نویسندگان اسم آن را بزرگ شدن لته همراه با دارو یا رشد بیش از اندازه لته گذاشته اند. براین اساس علت ایجاد این حالت تداخل با اضمحلال طبیعی کلاژن بین سلولی است. همانطور که می دانیم کلاژن لته ای به طور طبیعی بازسازی می شود و این روند به سختی کنترل می شود تا حجم بافت لته ای ثابت باقی بماند.

محققان پیشنهاد کرده اند که سیکلوسپورین و نفی دیپین و فنیتوئین همراه با deregulation کلسیم هستند که باعث تداخل در بازسازی کلاژن می شود. پس کلاژن در اثر عدم اضمحلال و بازسازی ناقص افزایش می یابد. از بین داروها تاثیر سه داروی سیکلوسپورین و نفیدپین و فنی توئین ثابت شده است. اگر سیکلوسپورین و نفیدپین هم زمان استفاده شوند، شدت هایپرپلازی لته افزایش می یابد. شیوع هایپرپلازی لته به طور گسترده ای متفاوت است براساس تحقیقات در ۵۰٪ مصرف کنندگان فنی توئین دیده می شود و در مورد سیکلوسپورین براساس تحقیقات مختلف بین ۲۵٪-۷۰٪ دیده می شود^(۱۰) و شیوع آن در کودکان افزایش می یابد.^(۱۱)

درجه هایپرپلازی لته به طور قابل توجه ای به استعداد بیمار و وضعیت بهداشت دهان بستگی دارد^(۱۱). در بیمارانی که بهداشت دهان عالی می باشد رشد بیش از حد لته (که با تشکیل سوپراپاکت مشخص شده

است) به طور شگرفی کاهش یافته یا اصلا وجود ندارد. حتی با بهداشت دهان خوب می توان درجاتی از بزرگ شدن لثه را تشخیص داد. ولی با این وجود در بسیاری از بیماران بسیار سخت است .

در بین داروهای یاد شده سیکلوسپورین کمترین پاسخ را به برنامه رعایت بهداشت فرد می دهد. حتی با استفاده از این دارو نتیجه حذف التهاب قابل توجه است^(۱۶) . علاوه بر این، میزان بزرگ شدن لثه در افراد سیگاری بالاتر است^(۱۶) . (آیا اینکه رابطه ای بین دوز خاص و ریسک یا شدت هایپرپلازی لثه وجود دارد مورد بحث است . اما براساس بعضی از منابع با دوز بالاتر از ۵۰۰mg فرد دچار هایپرپلازی لثه می شود).^(۱۰)

به نظر می رسد دو عامل دوز و وضعیت بهداشت دهان بیمار تقویت کننده هم هستند . یعنی در یک فرد با وضعیت بهداشت دهان پایین، دوز می تواند موثر باشد . محققان پیشنهاد کرده اند که استعداد ابتلا به هایپرپلازی لثه به نوع خاصی از HLA وابسته است. در حالی که بقیه انواع HLA برای حفاظت در مقابل هایپرپلازی ظاهر می شود . اینکه آیا در ارتباط با سایر انواع داروها که باعث هایپرپلازی می شوند، چنین ارتباط وجود دارد یا نه هنوز ناشناخته است .^(۱۷و۱۹)

➤ نمای کلینیکی هایپرپلازی لثه:



شکل ۱. هایپر پلازی لثه در اثر مصرف داروی سیکلوسپورین

چون بیماران وجوان از فنی توئین بیشتر استفاده می کنند هایپرپلازی ناشی از آن در افراد زیر ۲۵ سال بیشتر دیده می شود. (این دارو با تولید کلاژناژ فیبروبلاستیک غیر فعال باعث کاهش تخریب کلاژن می شود).^(۱۰) داروهای بلاک کننده Ca، در افراد مسن استفاده می شوند. سیکلوسپورین در گستره وسیعی از گروه های سنی استفاده می شوند. خطر آن زمانی افزایش می یابد که این دارو در کودکان استفاده شود.^(۱۶و۱۵) تمایل به جنس یا نژاد خاصی دیده نمی شود. بعد از ۱ تا ۳ ماه استفاده از این دارو، بزرگ شدن لثه، از لثه بین دندانی آغاز شده و به سطح دندان گسترش می یابد. سمت فاشیال بیشتر تحت تاثیر قرار می گیرد (شکل ۱) و در حالت گسترده می تواند قسمتی یا تمام تاج را بپوشاند. گسترش لینگوالی و اکلوژالی آن می تواند در صحبت کردن و جویدن تداخل ایجاد نماید. نواحی بی دندانی معمولاً تحت تاثیر قرار نمی گیرند. ولی هایپرپلازی مشخص در دنجرهایی با تطابق ضعیف و ایمپلنت ها دیده شده است^(۱۷). بدون وجود التهاب رنگ لثه بزرگ شده طبیعی و سفت است و سطح آن صاف و یا گرنولاریست در صورت وجود التهاب در ناحیه لثه به رنگ قرمز تیره در آمده و متورم شده و سطح آن خرد شده و به اسانی خونریزی می کند و اغلب زخمی است. در التهاب شدید بزرگ شدن لثه مانند پایوژینک گرنولوما به نظر می رسد^(۱۷).

➤ خصوصیات هیستولوژیکی هایپرپلازی لثه:

مشخص کردن تغییرات هیستولوژیکی در کسانی که دچار هایپرپلازی لثه ناشی از دارو هستند، به علت اشکال مختلف تحقیقات مشکل است. علی رغم این مسئله، اکثر آزمایشات کنترل شده میکروسکوپی که ضایعات هایپرپلاستیک که با مصرف فنی توئین و دی هیدروپاگردین ایجاد شده اند، نشان می دهد که حجم بافت افزایش یافته ولی میزان ترکیبات آن طبیعی است^(۱۷و۱۱). در نمونه های مرتبط با مصرف سیکلوسپورین میزان کلاژن افزایش یافته ولی نسبت فیبروبلاست ها طبیعی است. اپیتلیوم سطحی ممکن

است بلند شده و رت ریج ها به لمینا پروپریای زیرین گسترش یافته باشد. در بیمارانی که دچار عفونت ثانویه شده اند افزایش رگ های خونی دیده می شود. در بیمارانی که افزایش رشد پایوژنیک گرنولوما مانند دارند، افزایش رگ های خونی و التهاب تحت حاد دیده می شود. در افزایش رشد لته که توسط مصرف سیکلوسپورین ایجاد شده نسبت به فنی توئین عروقی خونی بیشتری دیده می شود^(۱۷).

➤ درمان و پروگنوز:

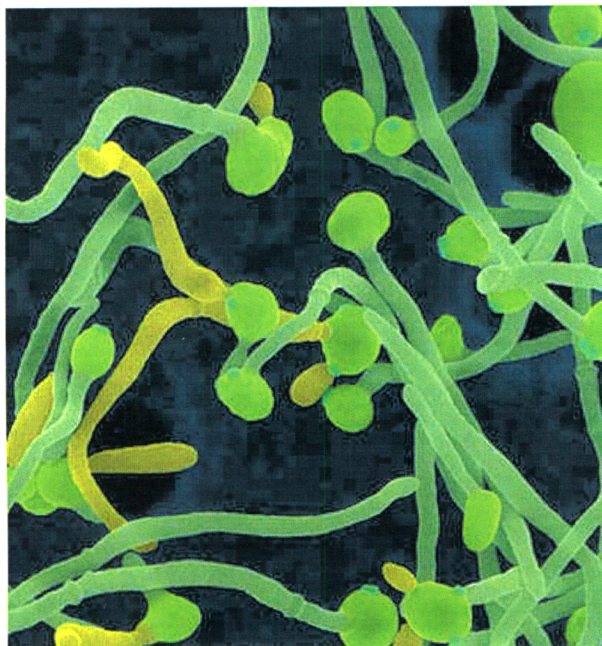
قطع کردن دارو باعث متوقف شدن رشد ضایعه و حتی گاه پس رفت آن می شود و حتی گاه جایگزین کردن دارو با داروی دیگر میتواند مفید باشد^(۱۱). در صورتی که پاسخ بیمار اجازه جایگزینی دارو را بدهد سیکلوسپورین را میتوان با تاکرولیموس فنی توئین را می توان با سولتیم و یا تاپیرامیت یا والپوریک اسید و نفی دیپین را با ایسرادپین و اتنولول جایگزین کرد. اغلب اوقات پاسخ به داروی جایگزین سریع نیست. توصیه می شود که از زمان قطع دارو تا تصمیم برای اینکه بیمار نیاز به جراحی دارد حداقل ۶-۱۲ ماه صبر شود مگر اینکه درجه هایپرپلازی لته به حد بالایی باشد که بر روی زیبایی و عملکرد بیمار تاثیر گذاشته باشد^(۱۷).

در صورتی که استفاده از دارو اجباری باشد، تمیز نمودن محیط دهان به طور حرفه ای، ارزیابی مداوم وضعیت دهان و کنترل پلاک درخانه مهم می باشد. استفاده از عوامل ضد پلاک مانند کلروهگزیدین، در جلوگیری از تشکیل پلاک و هایپرپلازی همراه آن، موثر می باشد. در بعضی موارد استفاده از اسید فولیک به طور سیستمیک و یا موضعی مفید واقع شده است. بعضی از نویسندگان از بهبود هایپرپلازی لته ناشی از سیکلوسپورین بعد از یک دوره کوتاه استفاده از مترونیدازول و آزیترومایسین را ذکر کرده اند. گرچه مکانیسم عمل این داروها واضح نمی باشد به نظر می رسد این آنتی بیوتیک ها می توانند از تکثیر

فیبرهای کلاژن همراه با توانایی ضد میکروبی شان جلوگیری کنند^(۱۹). آزیترومايسين در بهبود هایپرپلازی لثه ناشی از نفی دیپین و فنی توئین نیز، موثر است^(۱۹).

اگر چه هایپرپلازی لثه با افزایش عمق پاکت همراه است، بعضی از محققان براین باورند که این حالت منجر به از دست رفتن اتصالات و یا از دست رفتن دندان ها نمی شود بنابراین بعضی از کلنیسین ها شیوه صبر کردن و دنبال کردن را در پیش می گیرند و هیچ گونه درمان تهاجمی بدون شواهی مبنی بر از دست رفتن اتصالات یا ظاهر نامناسب و تداخل در جویدن و صحبت کردن را انجام نمی دهند وقتی تغییرات قابل مشاهده ایجاد شد حذف بافت های اضافه تنها راه باقی مانده است. که از شیوه های شیمیایی جراحی بوسیله الکتروسرجری و یا استفاده از لیزر دی اکسید کربن استفاده می شود. روی تمام نمونه های خارج شده، حتما باید برای تأیید تشخیص بررسی هیستولوژیکی انجام شود. عود آن ناشیاع است. البته گاهی اوقات در عرض سه ماه دوباره عود می کند ولی اغلب نتایج جراحی برای حداقل ۱۲ ماه باقی می ماند^(۱۸).

➤ کاندیدیزیس دهانی:



شکل ۲. هایفاهای کاندیدیازیس